In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful













LABORATOIRE DE BIOLOGIE

MODULE DE GENETIQUE

Dr Boudiaf Benaferi R.

GENETIQUE DU CANCER

I/ GENERALITES :

Les cancers ou tumeurs malignes résultent d'une croissance illimitée et autonome d'un clone cellulaire anormal.
Cette prolifération cellulaire aboutit à la formation d'une masse tumorale ou néoplasie maligne.
Celle-ci détruit le tissu normal et envahit les tissus environnants et peut donner des métastases à distance.
En l'absence de traitement, le cancer fini par provoquer la mort de l'individu atteint.

Au cours de la vie, les cellules de notre organisme sont continuellement agressées (UV, substances chimiques, chaleur…..), les facteurs environnementaux peuvent provoquer des mutations de l'ADN (voir cours mutations) qui sont transmissibles aux cellules filles (de la cellule mutée) ce qui conduit à un dysfonctionnement de la cellule (cycle cellulaire+++).

Plusieurs mécanismes de réparation de l'ADN sont mis en jeu mais la réparation n'est pas toujours possible ; lorsque la cellule anormale est viable, elle peut être à l'origine de l'apparition d'une « néoplasie maligne ».

II/ ORIGINE GENETIQUE ET MONOCLONALE DU CANCER

► ORIGINE GENETIQUE

Actuellement, plusieurs arguments ont permis de mettre en cause les gènes dans l'apparition du cancer :

• Les anomalies de nombre et de structure des chromosomes dans les cellules tumorales.
• La récurrence du même type d'aberration chromosomique dans le même type de tumeur.
• La majorité des facteurs étiologiques (radiations ionisantes, UV, certaines infections virale, certains produits chimiques……) qui provoquent les mutations de l'ADN conduisent à l'apparition du cancer.
• L'existence de certaines formes de cancers familiaux héréditaires.

► ORIGINE MONOCLONALE

Les cellules d'une tumeur maligne appartiennent toutes à un seul et même clone cellulaire.
Au stade initial, une cellule normale subit une modification de son génome.

Cette cellule devient anormale, elle acquiert des propriétés biologiques nouvelles.

avec son potentiel prolifératif illimité elle donne naissance à un clone de cellules possédant toutes les mêmes caractéristiques.

III / LES GENES DU CANCER :

le cancer est un phénomène MULTI ETAPES résultant de l'altération de gènes clés dans le mécanisme de prolifération cellulaire.

Ces gènes sont représentés surtout par : LES ONCOGENES ET LES GENES SUPPRESSEURS DE TUMEUR.

Ces deux types de gènes ont des effets opposés au cours de la carcinogénèse (transformation de la cellule normale en cellule cancéreuse) :

• Les oncogènes facilitent la transformation maligne.

• Les gènes suppresseurs de tumeur empêchent le développement de la tumeur en régulant (freinant) les gènes impliqués dans la croissance cellulaire.

Remarque :

Une autre type de gène est impliqué dans la survenue du cancer mais la fréquence de cette cause reste nettement inférieure aux deux premières : c'est les gènes impliqués dans la réparation de l'ADN.
Exemple : XERODERMA PIGMENTOSUM qui dégénère le plus souvent en cancer.

1- LES ONCOGENES :

Ce sont des gènes capables de conférer un phénotype cancéreux à une cellule eucaryote normale.

Un oncogène provient d'un proto-oncogène ayant subit une mutation qui affecte son niveau d'expression entrainant une surexpression et hyperactivité de la protéine codée.

Plus de 20 proto-oncogènes ont été identifiés divisés en plusieurs familles : myc, src, sis…

Ils ont des fonctions primordiales dans la cellule normale : croissance, prolifération, régulation du métabolisme et différenciation cellulaire.

La conversion d'un proto-oncogène en oncogène peut se faire soit par l'intermédiaire d'une infection virale soit sans intervention virale.

► **Oncogène résultant d'une infection virale** :

Les oncogènes portés par certains virus (surtout rétrovirus : virus à ARN qui utilisent une transcriptase inverse) sont en fait, au départ, des gènes cellulaires normaux (proto-oncogène) que le virus prélève lors de son passage dans la cellule hôte.

Lorsque la séquence proto-oncogène passe pas le génome viral, elle peut subir des modifications et donner un oncogène.

Lorsque le virus colonise une nouvelle cellule, il lui transmet l'oncogène (intégration

de l'ADN viral et de l'oncogène à l'ADN de la cellule hôte).

Exemple :

Oncogène viral V-Src qui est transmis par le virus RVS (Rous Sarcoma Virus) responsable du sarcome de poulet.

►Formation d'oncogène sans intervention virale :

La conversion du proto-oncogène en oncogène peut se produire par :

→ Amplification du gène : la cellule maligne comporte plusieurs copies du gène.
→Une translocation : mettant l'oncogène près d'un gène activateur.
→Délétion de quelques nucléotides (mutation ponctuelle) ou d'une grande partie du gène ce qui va aboutir par exemple à lélimination de l'élément inhibiteur du gène (silenser).

*Cas particulier :

Un virus qui pénètre dans une cellule en apportant avec lui non pas un oncogène mais un élément activateur qui provoque l'emballement d'un proto-oncogène de structure normale (donc augmentation de la concentration du produit codé par ce proto-oncogène dans la cellule)c'est une mutation par insertion d'un promoteur viral.

►Particularités des oncogènes

- Un oncogène faisant intervenir un virus est nommé V-onc.
- Un oncogène ne faisant pas intervenir un virus est nommé C-onc.

L'oncogène agit comme allèle dominant : il suffit qu'il existe sur un seul des deux loci homologues pour qu'il s'exprime et que la cellule subisse des modifications fonctionnelles.

En plus de leur rôle dans la transformation maligne les oncogènes sont responsables du potentiel d'envahissement des tissus voisins et de la formation des métastases ainsi que la résistance au traitement.

Remarque :
En général, il faut l'action de plusieurs oncogènes en même temps, ou d'un oncogène avec d'autres types de gènes pour que résulte une transformation maligne.

2- Les gènes suppresseurs de tumeur

Ce sont des gènes normaux de la cellule qui régulent le cycle cellulaire et la différentiation cellulaire, leur produit empêche la cellule de se transformer en cellule maligne.
C'est leur absence ou leur inactivation qui permet à la tumeur de se développer.
Ces gènes nécessitent la mutation des deux allèles de la même cellule pour que se développe une tumeur, ils agissent comme gènes récessifs.

Le gène P53

Il est situé dans la région 17 P .1.3.1.
Il produit une phosphoprotéine (P53) nucléaire qui correspond à un facteur de transcription, son rôle majeur est la transition de la cellule de la phase G1 du cycle cellulaire à la phase S.
Dans sa forme initiale (native), la P53 empêche la cellule à rentrer dans la phase S (bloquée en G1) mais quand elle est phosphorylée, cette fonction est perdue.
La P53 régule la réponse de la cellule à un endommagement de l'ADN comme suit :
• Les dommages produits par l'ADN provoquent l'accumulation de P53 dans le noyau, celle-ci arrête le cycle cellulaire et le bloque en G1 pour permettre aux systèmes de réparation de réparer l'ADN.
• Si les lésions persistent, la P53 engage la cellule vers l'apoptose ou suicide cellulaire ou mort programmée.
Dans le cancer, la P53 est inactivée ou absente, dans ce cas les cellules ne s'arrêtent pas pour réparer leur ADN s'il est défectueux, il y a sélection de clones cellulaires néoplasiques.

. Le gène RB1

Il est situé au niveau de la région 13.P.1.4, il code pour une phosphoprotéine pRB. Elle fait partie des facteurs de transcription nécessaire à la progression du cycle cellulaire vers la division.
Dans la cellule normale, il est inactivé par phosphorylation, sa mutation ou son inactivation provoque le rétinoblastome (néoplasie maligne au dépend des cellules embryonnaires de la rétine).
• 40% des rétinoblastomes sont héréditaires, dans ce cas, ils surviennent chez le nourrisson et l'enfant : ils sont bilatéraux et s'associent à un risque à d'autres cancers.
La première mutation est germinale puis survient une mutation somatique qui provoque le cancer.
• 60% des rétinoblastomes sont sporadiques, dans ce cas, ils surviennent chez l'adulte, il sont unilatéraux et il n'y a pas de risque accru de survenue d'autres cancers.
Les deux mutations sont somatiques.

IV/Les cancers héréditaires

On sait depuis plusieurs années qu'il existe certaines familles qui sont prédisposées pour certains cancers.
La prédisposition héréditaire pour certains cancers pourrait naitre lors d'une mutation dans la lignée germinale des gènes suppresseurs de tumeur.
Ainsi, quand toutes les cellules somatiques d'un individu porte un allèle mutant, il y a un risque élevé de formation de tumeur dû à l'inactivation ou la mutation du seul allèle normal.

• Exemples de cancers héréditaires

• Cancer de la prostate.
• Rétinoblastome : gène RB1 (chromosome 13)
• Cancer du sein : gène BRCA1 (chromosome 17), BRCA2 (chromosome 13)
• Xeroderma pigmentosum :

Maladie autosomale récessive, se caractérise par une très grande sensibilité aux UV solaires (enfants lune). Les personnes atteintes n'ont pas d'endonucléase mise en jeu lors du processus de réparation de l'ADN, il en résulte un nombre considérable de cellules cutanées endommagées qui vont proliférer et conduire à un cancer cutané.
• Adénocarcinome du colon.
• Tumeurs de Wilms : 11 P : tumeur embryonnaire du rein.

V/ Cytogénétique du cancer

L'une des caractéristiques du cancer est la présence d'un nombre important de cellules en division dans la cellule avec des mitoses souvent anormales.
De nombreux cancers possèdent des anomalies chromosomiques spécifiques. Ces anomalies peuvent être :
Aneuploïdie, polyploïdie, translocation, inversion, délétion, chromosome en anneau ou encore chromosome double minute (petits fragments d'un chromosome géant anormal) .

Lymphome de Burkitt

Il y a une translocation (dans tous les cas) entre le chromosome 8 et l'un des chromosomes suivants : 14, 2 ou 22.
• La plus fréquente c'est entre le 8 et 14, dans ce cas, le protooncogène « myc » du chromosome 8 se retrouve à coté de l'activateur du gène de la chaine lourde de l'immunoglobine (Ig), il y a alors surexpression du protooncogène et stimulation importante de la division cellulaire (surtout au niveau du tissu lymphoïde).

Leucémie myéloïde chronique

Il y a souvent une translocation entre les chromosomes 9 et 22 qui donne naissance au chromosome Philadelphie (22 q -)
Le chromosome Philadelphie est composé de :
• Bras court du chromosome 22.
• Tiers proximal du bras long du chromosome 22.
• Petit segment distal du bras long du chromosome 9.
Cette translocation fait fusionner deux protooncogènes bcr et abl, ce qui va donner naissance à l'oncogène bcr/abl.